

## 論文内容要旨

### HILIC-MS-MS による血漿中アミノグリコシド系抗菌薬の簡易迅速分析法

昭和学士会雑誌第 76 巻第 2 号 2016 年掲載予定

社会医学系法医学専攻 大宮 信哉

アミノグリコシド系抗菌薬は腎毒性および神経毒性を有しており、その血中濃度を把握することは治療上重要である。本研究では、ヒト血漿中のアミノグリコシド系抗菌薬 6 種類について、親水性相互作用液体クロマトグラフィー (HILIC)-タンデム質量分析 (MS-MS)を用いた簡便かつ迅速な分析法を開発し、その有用性の検証を行った。血漿は 50  $\mu$ l を分取し、超純水:0.1%ギ酸-アセトニトリル (1:3) の溶液 430  $\mu$ l を加え、遠心分離後、上清 10  $\mu$ l を Inertsil Amide メタルフリー-PEEK カラム(長さ 50 mm, 内径 2.1 mm, 粒子径 3  $\mu$ m)を装着した HILIC-MS-MS 装置に直接注入した。移動相は 0.1%ギ酸水溶液と 0.1%ギ酸-アセトニトリル溶液を用い、流量 0.6 ml/分でリニアグラジエント法による溶出を行った。アミノグリコシド系抗菌薬のシングル MS 分析では、6 種類すべての薬物において[M+H]<sup>+</sup>のプロトン化分子がベースピークとなったが、MS-MS 分析ではグリコシド結合の開裂による複数のプロダクトイオンが生成された。選択反応モニタリング (SRM) 測定では、プリカーサーイオンとベースピークを示したプロダクトイオンとの組み合わせによって、ストレプトマイシン  $m/z$  582>263, リボスタマイシン  $m/z$  455>163, カナマイシン  $m/z$  485>163, アミカシン  $m/z$  586>264, ジベカシン  $m/z$  452>324, アルベカシン  $m/z$  553>264 をそれぞれ設定した。SRM クロマトグラムでは 6 種類の薬物が 1.4 分以内に検出され、薬物非添加血漿では対象薬物が検出される溶出時間に重複するピークは見られなかった。マトリックス効果は 9.8-72 %でイオン化の抑制がみられたほか、回収率は 23-77%, 抽出効率 は 72-105 %であった。また、定量限界は 3.9-16  $\mu$ g/ml, 検出限界は 0.12-0.98  $\mu$ g/ml, 日内変動および日間変動の精度は 1.0-19 %, 真度は 80-114 %であった。さらに、今回開発した HILIC-MS-MS 法をストレプトマイシンまたはカナマイシンの筋肉注射による投与を受けた男性患者 1 名から注射後、4 時間に採血した血漿に応用したところ、前者は 16 $\mu$ g/ml, 後者は 14 $\mu$ g/ml と定量できた。本法は、アミノグリコシド系抗菌薬の簡便かつ迅速な分析

法として、臨床領域でのドラッグモニタリングや法医学領域における中毒原因物質の同定・定量に有用であることが示唆された。